

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2721414号

(45) 発行日 平成10年(1998) 3月4日

(24) 登録日 平成9年(1997) 11月21日

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 K 31/557

識別記号

ABL

序内整理番号

F I

A 6 1 K 31/557

技術表示箇所

ABL

請求項の数 2 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平1-509228

(86) (22) 出願日 平成1年(1989) 9月6日

(65) 公表番号 特表平3-501025

(43) 公表日 平成3年(1991) 3月7日

(86) 国際出願番号 P C T / S E 8 9 / 0 0 4 7 5

(87) 国際公開番号 W O 9 0 / 0 2 5 5 3

(87) 国際公開日 平成2年(1990) 3月22日

(31) 優先権主張番号 8 8 0 3 1 1 0 - 9

(32) 優先日 1988年9月6日

(33) 優先権主張国 スウェーデン (S E)

(31) 優先権主張番号 8 8 0 3 8 5 5 - 9

(32) 優先日 1988年10月28日

(33) 優先権主張国 スウェーデン (S E)

(73) 特許権者 999999999

フアーマシア・アンド・アツプジヨン・  
アー・ペー

スウェーデン国、エスー112 87・スト  
ックホルム (番地なし)

(72) 発明者 シエルンシヤンツ、ヨハン・ドゥツベル  
トヴェー

スウェーデン国エス - 752 38 ウプサ  
ラ、ヴィツラヴェイエ 1 ペー

(72) 発明者 レスル、パーラム  
スウェーデン国エス - 754 49 ウプサ  
ラ、ヴィートコールスガタン112

(74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外3名)

審査官 後藤 圭次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 緑内障または眼圧亢進の治療のためのプロスタグランジン誘導体

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステル。

【請求項2】 眼圧低下有効量の13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノール-PGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステルを眼科用に適する担体中に含有する緑内障または眼圧亢進の局所治療のための眼科用組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明は環構造を有するようにオメガ鎖が変性されたことを共通の特徴とするPGA、PGB、PGD、PGEおよびPGF 10のプロスタグランジン誘導体の緑内障または眼圧亢進の治療のための、使用に関する。また本発明はこれらのプロスタグランジン誘導体の有効量を含有する眼科用組成物およびこれらの組成物の製造に関する。さらに詳しくいえば、本発明の特に13,14-ジヒドロ-17-フェニル

2

-18,19,20-トリノール-PGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステルおよびそれを含有する緑内障または眼圧亢進治療のための眼科用組成物に関する。

緑内障は眼圧増大、視神経頭部の陥凹および徐々に視野を失うという特徴を有する眼の疾患である。異常に高い眼圧が眼に悪影響を与えることは一般的に知られており、緑内障患者においてはこれはおそらく網膜の退行性変化の最重要因子であることが明らかに示されている。しかしながら、開放角緑内障の病理生理学的機構は未だ明らかにされていない。もし緑内障の治療が成功しないと早晩失明するが、その段階に至る過程は概して遅く、視界の低下の進行を伴う。

眼圧、即ちIOPは下記式：

$$IOP = P_e + F \times R \quad (1)$$

〔式中、P<sub>e</sub>は強膜上静脈圧で一般的に約9mmHgとされて

BEST AVAILABLE COPY

おり、Fは房水の流量を示しており、Rは小柱網および隣接組織を通過してシユレム管へ房水が流出する際の抵抗である]

に従って定めることができる。シユレム管を通過するほか、さらに房水は毛様体筋を通過して脈絡上板窩へ至り、最終的に強膜を通過して眼を離れる場合もある。このブドウ膜強膜経路は例えばBillにより報告されている(1975)。この場合の圧力勾配は前に述べた場合のシユレム管と隣接組織の内壁にかかる勾配と比較して取るに足りないものである。ブドウ膜強膜経路の流動の律速段階は前眼房から脈絡上板窩への流動であると考えられている。

より完全には式は以下の通りである。

$$IOP = Pe + (Ft - Fu) \times R \quad (2)$$

(式中、PeおよびRは前記したとおりであり、Ftは房水的全流量そしてFuはブドウ膜強膜経路を通る画分である)。

ヒトのIOPは正常では12~22mmHgの範囲である。より高い値、例えば22mmHgを超えた場合、眼が冒される危険がある。緑内障の1つの形態である低圧緑内障においては、生理学的に正常であるとみなされる水準ではない眼圧において障害が起こる場合がある。その原因はこれらの患者個人の眼が圧力に対して特に敏感であるためと考えられる。逆の場合も知られており、患者によっては、視野や視神経頭部に何ら明らかな障害もないのに異常に高い眼圧を示す場合もある。このような症状は通常眼圧亢進と呼ばれている。

緑内障の治療は薬物、レーザーまたは外科的処置により行うことができる。薬物療法においては、流量(F)または抵抗(R)の低下を目的としており、これにより、前記の式(1)に従って、IOPが低下する。あるいは、ブドウ膜強膜経路の流量を増大させることにより、式(2)に従って、圧力を低下させる。コリン作用性のアゴニスト、例えばピロカルピンは、主にシユレム管からの流出量を増加させることにより眼圧を低下させる。

近年IOP低下物質としてますます注目されているプロスタグランジンはブドウ膜強膜流出量を増大させる作用を有している(Crawford等, 1987年; Nilsson等, 1987年)。しかしながらこれらは房水の形成またはシユレム管からの従来の流出量に対する作用を有していないと考えられている(Crawford等, 1987年)。

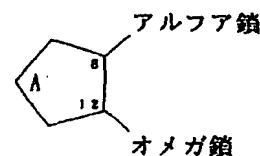
プロスタグランジンおよびその誘導体の使用は、例え

ば、米国特許4599353号、欧州特許87103714.9号に記載されており、また、Bito LZ等(1983年)、Camras CB等(1981年、1987年a、1987年b、1988年)、Giuffré G(1985年)、Kaufman PL(1986年)、Kersetter JR等(1988年)、Lee P-Y等(1988年)、およびVillumsen J等(1989年)により報告されている。

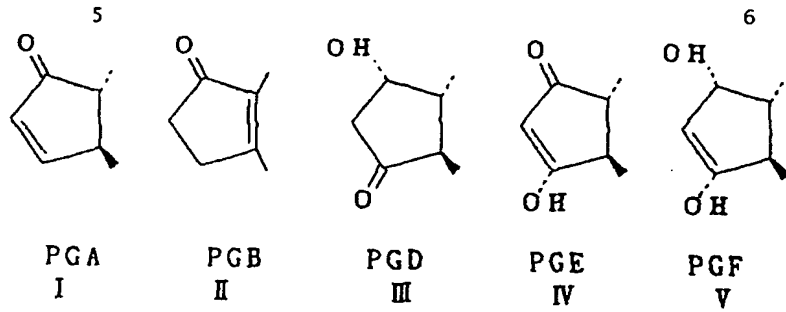
前記したプロスタグランジンおよび誘導体のいくつかの、緑内障または眼圧亢進治療薬としての実用上の有効性に関しては、それらが結膜の表面刺激および血管拡張を誘発する性質を有する点が1種の制限因子となっている。さらに、プロスタグランジンは各膜の知覚神経に対しても刺激作用を有すると考えられる。即ち、プロスタグランジンの投与量が極めて少量である場合でも、即ち、投与量が最大の圧力低下を達成するのに望ましい用量より低い場合でも、眼における局所的な副作用が起る。例えば、この理由のために最大の降圧低下を与える量でPGF<sub>2</sub>。-1-イソプロピルエステルを使用することは臨床的に不可能であることがわかっている。天然のオータコイドであるプロスタグランジンは薬理学的に極めて強力であり、知覚神経および血管の平滑筋の両方に作用する。眼にPGF<sub>2</sub>。およびそのエステルを投与することにより起こる作用には、降圧作用の外に刺激作用および充血作用(血流増大)も含まれるため、現在臨床試験で実際に用いられる用量は極めて少量とならざるを得ない。PGF<sub>2</sub>。またはそのエステルを適用した場合に生じる刺激は、主に眼のざらつきや異物感であり、これには通常流涙増加が伴う。

今回、我々は、緑内障または眼圧亢進の治療のために、環構造を有するようにオメガ鎖を変性したプロスタグランジンA、B、D、EおよびFの特定の誘導体を使用することにより、上記の問題点が解決されることを発見した。

プロスタグランジン誘導体は一般的構造として下記式で示される。



上記式中AはC<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>脂環式基を有し、そして環と側鎖との間の結合は種々の異性体を示す。PGA、PGB、PGD、PGFおよびPDFにおいては、Aはそれぞれ下記式:



を有する。

本発明はオメガ鎖に特徴を有する誘導体を使用することを基本にするが、さらにアルファ鎖の種々の変形が可能である。アルファ鎖は典型的には天然のアルファ鎖であり、これをエステル化して下記式：



〔式中、 $R_6$ はアルキル基、好ましくは1～10個、特に好ましくは1～6個の炭素原子を有するもの、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ネオペンチルまたはベンジルである〕

を有する構造にするかまたは緑内障剤としての最終物質に等しい特性を与えるような誘導体とする。この鎖は飽和されているか、または1つ以上の二重結合、アレンまたは三重結合を有する不飽和のC<sub>n</sub>〜C<sub>60</sub>鎖であり、そして鎖は、場合によりヘテロ原子を有するアルキル基、脂環式基または芳香族環のような置換基1つ以上を含んでいてよい。

オメガ鎖は下記式：



〔式中、Cは炭素原子（数はカッコ内に表示）であり、  
Bは単結合、二重結合または三重結合であり、

Dは炭素原子1~10個、好ましくは2~8個、より好ましくは2~5個、特に好ましくは3個の鎖であるが、場合によりヘテロ原子(O、SまたはN)好ましくは2個以下で中断されていてよく、各炭素原子上の置換基はH、アルキル基、好ましくは炭素原子1~5個の低級アルキル基、カルボニル基、またはヒドロキシル基であり、ここで $G_1$ 上の置換基は好ましくはカルボニル基または(R)-OHまたは(S)-OHであり；各D鎖はヒドロキシル基好ましくは3個以下またはカルボニル基3個以下を有し、

R<sub>2</sub>はフェニル基のような環構造であり、未置換であるか、またはC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、C<sub>6</sub>~C<sub>8</sub>脂肪族アシルアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、およびフェニル基から選択される置換基の少なくとも1つを有するもの；または、環原子5~6個を有する芳香族ヘテロ環基、例えばチアゾール、イミダゾール、ピロリジン、チオベンおよびオキサ

10 ザール；または環内に炭素原子 3 ～ 7 個を有するシクロアルカンまたはシクロアルケン、ただし、場合により炭素原子 1 ～ 5 個の低級アルキル基で置換されているものである]

の構造により定義される。

評価を行なった誘導体のいくつかの例を以下に示す（構造は表Ⅰを参照）。

(1) 16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF<sub>2α</sub>-イソプロピルエステル

(2) 17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub> α-  
イソプロピルエステル

(3) 15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノ  
ル-PGF<sub>2</sub> α-イソプロピルエステル

(4) 16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノール-PGF<sub>2α</sub>-イソプロピルエステル

(5) 17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGE<sub>2</sub> α-  
イソプロピルエステル

(6) 13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル- $\text{PGA}_2$ -イソプロピルエステル

(7) 15-(R)-17-フェニル-18,19,20-トリノル  
30 -PGF<sub>2</sub> α -イソプロピルエステル

(8) 16-〔4-(メトキシ)-フェニル〕-17,18,19,20-テトラノール-PGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステル

(9) 13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステル

(10) 18-フェニル-19,20-ジノル-PGF<sub>2</sub> α-イソブ  
ロピルエステル

(20) 19-フェニル-20-ノル-PGF<sub>2</sub> α-イソプロピルエステル

現在最も好ましい誘導体は、プロスタグランジンのオメガ鎖が18,19,20-トリノル型、特に17-フェニル類縁体、例えば15-(R)-、15-デヒドロおよび13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル型を有するものである。このような誘導体は表Iに示す式の(3)、(6)、(7)および(9)により表わされる。

従って、上記式において、現在最も好ましい構造は、  
 プロスタグランジンが PGA、PGD、PGE または PGF、特に PG  
 $A_2$ 、PGD<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub> および PGF<sub>2</sub> の誘導体であり、B が単  
 結合または二重結合であり、D が炭素原子 2～5 個、特  
 50 に 3 個を有する炭素鎖であり、C<sub>1</sub> がカルボニルまたはは

(S)-OR置換基を有し、 $C_1 \sim C_4$ が低級アルキル置換基または好ましくはHを有し、 $R_1$ は場合によりアルキルおよびアルコキシ基から選択される置換基を有するフェニル環である場合に得られる。

即ち本発明は、緑内障または眼圧亢進の治療のためのPGA、PGB、PGD、PGEおよびPGFの特定の誘導体の使用に関する。前に定義したこれらの誘導体のうち、いくつかのものは刺激性を有するかまたは他の点で適さないことが判明し、さらに特定の症例に対しては副作用のために使用できないことが解ったためこれらを除外し、前記したプロスタグランジン誘導体の群は治療に有効でありそして生理学的に許容される誘導体に限定することにした。即ち、例えば、(1)の16-フェニル-17,18,19,20-テトラノール-PGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステルは刺激性が有るが、メトキシ基でフェニル環を置換して治療上より有効な化合物である式(8)とすることにより刺激性を除くことができる。

緑内障または眼圧亢進の治療法は眼圧を低下させ、低下した状態を維持するために、前述したように、眼圧低下有効量の組成物を眼と接触させることからなる。組成物は前記活性物質、即ち、治療活性を有し生理学的に許容される誘導体を、適用1回あたり、0.1~30 $\mu$ g、特に1~10 $\mu$ g含有する。治療は約30 $\mu$ lに相当する組成物1滴を患者の眼に1日当たり約1~2回投与するのが有利である。この治療は人間および動物の両方に対して適用することができる。

さらに本発明は緑内障または眼圧亢進の治療のための眼科用組成物の調製のための、前記治療活性があり生理学的に許容されるプロスタグランジン誘導体の使用に関する。プロスタグランジン誘導体はそれ自体知られた眼科用に適するビヒクルと混合する。本発明の組成物を調製するのに用いてよいビヒクルとしては水溶液、例えば生理食塩水、油性溶液または軟こうである。さらにビヒクルは眼科用に適する保存料、例えば塩化ベンザルコニウム、界面活性剤、例えばポリソルベート80も含有してよく、リボソームまたは重合体、例えばメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンおよびヒアルロン酸も、粘度を増大するために使用してよい。さらにまた、薬物投与時には可溶性または不溶性の薬剤インサートも使用してよい。

本発明はまた、前記したプロスタグランジン誘導体の眼圧降下有効量および眼科用に適するビヒクルを含有する、緑内障または眼圧亢進の局所治療のための眼科用組成物に関し、この場合有効量は組成物約10~50 $\mu$ 中約0.1~30 $\mu$ の薬物投与量を含有する。

本試験において実施した実験では、薬物の効力に応じて30 $\mu$ g~300 $\mu$ g/mlの範囲の量の活性化合物を、可溶化剤として0.5%ポリソルベート80を含有する滅菌水溶液(食塩0.9%)に溶解した。

本発明を以下の実施例により説明するがこれに限定さ

れるものではない。

#### プロスタグランジン誘導体の合成

##### 参考例1

16-フェニル-17,18,19,20-テトラノールPGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステル(1)の調製

磁気攪拌子を有する50mlの丸底フラスコに16-フェニル-17,18,19,20-テトラノールPGF<sub>2</sub>。(Cayman Chemicals) 1) 社製17.5mg(0.04ミリモル)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5ml、ジイソプロピルエチルアミン30.2mg(0.23ミリモル)を仕込んだ。この溶液を-10°Cで攪拌し、イソプロピルトリフレート(新たに調製)13.5mg(0.07ミリモル)を添加した。この溶液を15分間-10°Cで放置し、次にゆっくり室温まで加温した。TLCによりエステル化が終了したことを確認して(通常、室温で3~4時間)、溶媒を真空下に除去した。残留物を酢酸エチル20mlで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム(2 $\times$ 10ml)および3%クエン酸(2 $\times$ 10ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を真空下に除去し、残留物を、酢酸エチル:アセトン(2:1)を溶離剤とするシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。標題化合物を無色油状物として得た(収率71%)。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) - ppm:  $\delta$

1.2 (6H d)	3.3 (1H q)
2.85 (2H d)	5.0 (1H m)
3.8 (1H m)	5.3-5.7 (4H m)
4.1 (1H t)	7.1-7.3 (5H m)

##### 参考例2

17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステル(2)の調製

磁気攪拌子付き50ml容丸底フラスコに、17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF<sub>2</sub>。(Cayman Chemicals) 20mg(0.05ミリモル)、アセトン6ml、DBU39.2mg(0.25ミリモル)およびヨウ化イソプロピル42.5mg(0.25ミリモル)を入れた。溶液を24時間室温で放置し、溶媒を真空下に除去し、残留物を酢酸エチル30mlで希釈し、2回5%炭酸水素ナトリウム10mlおよび3%クエン酸10mlで洗浄した。溶媒を真空下に除去し、粗生成物を、溶離剤として酢酸エチル:アセトン(2:1)を用いたシリカゲル60上のクロマトグラフィーに付した。標題化合物(2)を油状物として得た(収率65%)。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) - ppm:  $\delta$

1.2 (6H d)	4.9 (1H m)
3.9 (1H m)	5.4-5.6 (4H m)
4.1 (1H t)	7.1-7.3 (5H m)
4.2 (1H m)	

##### 参考例3

15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステル(3)の調製

DDQ20.9mg(0.092ミリモル)をジオキサン8ml中の17-フェニル-18,19,20-トリノールPGF<sub>2</sub>。-イソプロピ

ルエステル (2) 10mg (0.023ミリモル) の溶液中に添加した。反応混合物は直ちに茶色に変わり、反応混合物を24時間室温で攪拌した。形成した沈澱を濾過し、酢酸エチル10mlで洗浄し、濾液を酢酸エチル10mlで希釈し、水2×10ml、NaOH 1M 2×10mlおよび食塩水20mlで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空下に除去し、残留物を溶離剤として酢酸エチル：エーテル (1:1) を用いたシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した。標題化合物 (3) を無色油状物として得た (収率76%)。

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ) - ppm:  $\delta$

1.2 (6H d)	5.4 (2H m)
4.0 (1H m)	6.2 (1H d)
4.2 (1H m)	6.7 (1H q)
5.0 (1H m)	7.1-7.3 (5H m)

#### 参考例 4

16-フエノキシ-17,18,19,20-テトラノールPGF<sub>2</sub>。 - イソプロピルエステル (4) の調製

16-フエノキシ-17,18,19,20-テトラノールPGF<sub>2</sub> (Cayman Chemicals) 20mg (0.051ミリモル) を用いて参考例 2 と同様の方法で行なった。粗生成物は容離剤として酢酸エチル：アセトン (2:1) を用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。標題化合物 (4) は油状物質であった (収率53.2%)。

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ) - ppm:  $\delta$

1.2 (6H d)	5.4 (2H m)
3.9 (3H m)	5.7 (2H m)
4.2 (1H m)	6.9 (3H m)
4.5 (1H m)	7.3 (2H m)
5.0 (1H m)	

#### 参考例 5

17-フエニル-18,19,20-トリノールPGE<sub>2</sub> - イソプロピルエステル (5) の調製

17-フエニル-18,19,20-トリノールPGE<sub>2</sub> (Cayman Chemicals) 10mg (0.026ミリモル) を用いて参考例 2 と同様の方法で行った。粗生成物は、容離剤としてエーテルを用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。標題化合物 (5) は油状の物質であった (収率38.9%)。

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ) - ppm:  $\delta$

1.2 (6H d)	5.3 (2H m)
3.9-4.1 (2H m)	5.6 (2H m)
4.9 (1H m)	7.2 (5H m)

#### 参考例 6

13,14-ジヒドロ-17-フエニル-18,19,20-トリノールPGA<sub>2</sub> - イソプロピルエステル (6) の調製

13,14-ジヒドロ-17-フエニルPGA<sub>2</sub> (Cayman Chemicals) 10mg (0.026ミリモル) を用いて参考例 2 の方法と同様に行った。粗生成物を、溶離剤としてエーテルを用いたシリカゲル60のクロマトグラフィーに付した。標記

化合物 (6) は油状の物質であった (収率48%)。

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ) - ppm:  $\delta$

1.2 (6H d)	5.4 (2H m)
4.3 (1H m)	7.3 (5H m)
5.0 (1H m)	

#### 参考例 7

15- (R) - 17-フエニル-18,19,20-トリノールPGF<sub>2</sub>。 - イソプロピルエステル (7) (表II) の調製

7.1 1- (S) - 2-オキサ-3-オキソ-6-

10 (R) - (3-オキソ-5-フエニル-1-トランス-ペンテニル) - 7- (R) - (4-フエニルベンゾイルオキシ) - シス-ビシクロ [3,3,0] オクタン (13) の調製

アルコール (11) 18g (0.05モル)、DCC32g (0.15モル)、DMSO (CaH<sub>2</sub>より新しく蒸留) 39.1g (0.5モル) およびDME30mlを窒素下200ml容のフラスコに入れた。オルトリン酸0.49g (0.005モル) を1回で加え、発熱反応を起こした。反応混合物を2時間室温で機械的に攪拌し、得られた沈澱を濾過し、DMEで洗浄した。濾液 (12) を直接用いてEmmon縮合反応を行なった。

20 窒素下DME100ml中のNaH (80%、n-ペンタンで洗浄して鉱油を除いたもの) 1.2g (0.04モル) の懸濁液に、DME30ml中のジメチル-2-オキソ-4-フエニルブチルホスホネート12.3g (0.048モル) を滴下して添加した。混合物を室温で1時間機械的に攪拌し、次に-10°Cに冷却し、粗製のアルデヒド (12) の溶液を滴下して添加した。0°C15分間、そして室温1時間の後、反応混合物を水酢酸で中和し、溶媒を真空下に除去し、残留物に酢酸エチル100mlを添加し、水50mlおよび食塩水50mlで

30 洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を真空下に除去し、得られた白沈を濾過し、冷エーテルで洗浄した。標題化合物 (13) は結晶として得られた。融点134.5~135.5 (収率53%)。

7.2 1- (S) - 2-オキサ-3-オキソ-6-

(R) - [3- (R,S) - ヒドロキシ-5-フエニル-1-トランス-ペンテニル] - 7- (R) - (4-フエニルベンゾイルオキシ) シス-ビシクロ [3,3,0] オクタン (14) の調製

40 メタノール50ml中のエノン (13) 10g (0.021モル) および塩化セリウム7水和物3.1g (0.008モル) およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20mlを磁気攪拌子付き200ml容丸底フラスコに入れ、窒素下-78°Cに冷却した。ナトリウムボロハイドライド0.476g (0.012モル) を少しづつ加え、30分後反応混合物に飽和NH<sub>4</sub>Clを加えてクエンチングし、酢酸エチル2×50mlで抽出した。抽出液を乾燥し、濃縮して無色油状物とした (収率98%)。

7.3 1- (S) - 2-オキサ-3-オキソ-6-

(R) - [3- (R,S) - ヒドロキシ-5-フエニル-1-トランス-ペンテニル] - 7- (R) - ヒドロキシ-シス-ビシクロ [3,3,0] オクタン (15) の調製

無水メタノール100ml中のラクトン(14) 9.8g (0.02モル)の溶液に、炭酸カリウム1.7g (0.012モル)を添加した。混合物を室温で磁気攪拌子で攪拌した。3時間後に混合物を1M塩酸40mlで中和し、酢酸エチル2×50mlで抽出した。次に抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。粗生成物を、溶離剤として酢酸エチル；アセトンを用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。標題化合物(15)は油状の物質として得られた(収率85%)。

7.4 1-(S)-2-オキサ-3-ヒドロキシ-6-(R)-[3-(R,S)-ヒドロキシ-5-フェニル-1-トランス-ペンテニル]-7-(R)-ヒドロキシ-シス-ピシクロ[3,3,0]オクタン(16)の調製

磁気攪拌子で攪拌し、-78°Cに冷却した無水THF60ml中のラクトン(15) 3g (0.011モル)の溶液に、トルエン中DIBAL-HA 5g (0.0315モル)を滴下して添加した。2時間後、メタノール75mlを添加して反応混合物をクエンチングした。混合物を濾過し、濾液を真空下に濃縮し、残留物を、溶離剤として酢酸エチル：アセトン(1:1)を用いたシリカゲル60のクロマトグラフィーに付した。標題化合物(16)を半固体物質として得た(収率78%)。7.5 15-(R,S)-17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF<sub>2</sub>。(17)の調製

DMSO中ナトリウムメチルスルフィニルメチド(無水ナトリウムとDMSOより新しく調製) 2.5g (25ミリモル)をDMSO12ml中の4-カルボキシルブチルトリフェニルホスホニウムブロミド5.6g (12.6ミリモル)の溶液に滴下して添加した。得られたイリドの赤色溶液をDMSO13ml中のヘミアセタール(16) 1.2g (4.2ミリモル)の溶液に滴下して添加し、混合物を1時間攪拌した。反応混合物を氷10gおよび水10mlを用いて希釈し、酢酸エチル2×50mlで抽出した後、水層を冷却し、1M塩酸で酸性化し、酸性エチルで抽出し、次に有機層を乾燥して濃縮した。得られた粗生成物は無色の物質であった。標題化合物(17)の純度は、溶離剤として酢酸エチル；アセトン：酢酸1:1:0.2(容量)を用いたシリカゲル上のTLCにより推定した。

7.6 15-(R)-17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステル(7)の調製

粗生成物(17)を参考例2に記載の方法と同様の方法でエステル化した。生成物は、溶離剤として酢酸エチルを用いたシリカゲル60上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、得られたC<sub>4</sub>エビマーアルコールの混合物を分離した。

標題化合物(7)は無色油状物として得られた(収率46%)。

NMRスペクトル(CDCI<sub>3</sub>) - ppm: δ

1.2 (6H m)	5.4 (2H m)
3.9 (1H m)	5.6 (2H m)
4.15 (2H m)	7.2 (5H m)

4.95 (1H m)

参考例8

16-[4-(メトキシ)フェニル]-17,18,19,20-テトラノルPGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステル(8)の調製

工程7-2を変更して参考例7記載の方法に従い、工程7-2に記載のアルデヒド12をジメチル-2-オキソ-3-(4-(メトキシ)フェニル)-プロピルホスホネートを反応させ、溶離剤として酢酸エチル；トルエン(1:1)を用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した。無色の油状物を得た(収率57%)。

標題化合物16-[4-(メトキシ)フェニル]-17,18,19,20-テトラノルPGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステル(8)は油状物として得られ、溶離剤として酢酸エチルを用いたシリカゲル60のカラムクロマトグラフィーにより精製した(収率46%)。

NMRスペクトル(CDCI<sub>3</sub>) - ppm: δ

1.2 (6H d)	5.0 (1H m)
2.8 (2H d)	5.4 (2H m)
3.75 (3H s)	5.6 (2H m)
3.9 (1H m)	6.8 (2H d)
4.15 (1H m)	7.2 (2H d)
4.3 (1H m)	

実施例1

13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステル(9)の調製

わずかに変更を加えた参考例7の方法に従い、THF100ml中エノン(13) 5g (0.018モル)を水素雰囲気下10%p d/c2.03gを用いて還元した。反応終了後(溶離剤として酢酸エチル；トルエン(1:1)を用いたシリカゲル上のTLCにより測定)、混合物をセライトで濾過した。濾液を真空下に濃縮し、油状物を得た(収率86%)。

C<sub>4</sub>エビマーアルコール混合物を含有する最終生成物13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステルは、溶離剤として水中40%CH<sub>3</sub>CN(v/v)を用いた調製用液体クロマトグラフィーにより分離した。

NMRスペクトル(CDCI<sub>3</sub>) - ppm: δ

1.2 (6H d)	5.0 (1H m)
3.6 (1H m)	5.4 (2H m)
3.9 (1H m)	7.2 (5H m)
4.15 (1H m)	

参考例10

18-フェニル-19,20-ジノルPGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステル(10)の調製

工程7-2を変更して参考例7の方法に従い行った。7-2に記載のアルデヒド(12)をジメチル-2-オキソ-5-フェニルペンチルホスホネートと反応させて、結晶物質のトランスエノンラクトンを得た(収率67%)。

最終生成物18-フェニル-19,20-ジノルPGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステル(10)は、溶離剤として酢酸エチル

を用いたシリカゲル60上のカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油状物を得た(収率41%)。

1.2 (6H d)	5.0 (1H m)
3.95 (1H m)	5.4 (2H m)
4.10 (1H m)	5.6 (2H q)
4.20 (1H m)	7.2 (5H m)

#### 参考例11

19-フェニル-20-ノル-PGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステル(20)の調製

工程(7-2)を変更して参考例7記載の方法を用いた。

工程7-2に記載のアルデヒド(12)をジメチル-2-オキソ-6-フェニル-ヘキシルホスホネートと反応させ、無色の油状物としてトランスエノンラクトンを得た(収率56%)。

最終生成物19-フェニル-20-ノル-PGF<sub>2</sub>。-イソプロピルエステル(20)は無色の油状物であり、これは溶離剤として酢酸エチルを用いたシリカゲル60上のカラムクロマトグラフィーにより精製した(収率30%)。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>) - ppm: δ

1.2 (6H d)	5.0 (1H m)
2.6 (2H t)	5.4 (2H m)
3.9 (1H m)	5.5 (2H t)
4.1 (1H m)	7.2 (5H m)
4.2 (1H m)	

#### 眼圧降下作用および副作用に関する検討

眼圧(IOP)は特定の種の目に合わせて特に調節した呼吸圧計(Digilab Modular One<sup>®</sup>, Bio Rad製)を用いて動物により測定した。各IOP測定の前にオキシブロカイン1~2滴を用いて角膜を麻酔した。健康体のボラ 30  
ンティアによって圧平眼圧測定によるかまたは空気噴射眼圧計(Keeler pulsair)を用いてIOPを測定した。圧平眼圧測定には、スリットランプ顕微鏡上に搭載した呼吸圧計(Digilab)またはGoldmannの圧平眼圧計を用いた。角膜はオキシブロカインを用いて麻酔した後に各々圧平眼圧測定を行った。Pulsair眼圧測定計を用いる測定の前には局所麻酔は行わなかった。

被験物質適用後の目の不快感をネコにより測定した。被験薬物の局所適用後のネコの挙動を追跡観察し、目の不快感を0~3の点数で評価した。その際、0は如何なる不快徴候も全く無いことを示し、3は完全なまぶたの開鎖として現われる最大刺激を示すものとした。

被験物質の局所適用の後の結膜の充血をウサギにより評価した。目の上直筋の挿入部の結膜を、一定間隔において観察または写真撮影し、後に、盲検法により充血の程度をカラー写真から評価した。結膜の充血は0~4の点数で評価した。その際0は全く充血のない状態、そして4は結膜の水腫を伴った顕著な充血を示すものとした。

眼圧に対する作用の測定には主にサル(カンクイザ

ル)を用いた。その理由は、サルの眼はヒトの眼に極めて似ており、そのため一般的に、薬剤の作用をヒトの眼の場合に容易に当てはめることができるためである。しかしながら、モデルとしてサルの眼を用いる場合の不都合な点は、この種の結膜は着色されており、結膜の充血を評価できず、また、サルの眼は比較的刺激に対して感受性が低い点である。従って、プロスタグランジンに対して極めて感受性の高いネコの眼を用いて眼不快感評価を行い、充血性応答の傾向が顕著なウサギの眼を用いて 10  
結膜および強膜上の充血を評価した。

表IIIよりプロスタグランジン骨格のオメガ鎖の変性によりプロスタグランジンに眼の刺激(不快感)に関する、新しい、そして予想外の特徴が導入したことは明白である。特に17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>。-IEおよびその類縁体はサルにおいてIOPの低下作用の持続を伴った眼の刺激の完全な消失を示した点で特徴的なものであった。17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>。誘導体は極めて高い耐容性をしめしたが、16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF<sub>2</sub>。-IE 20  
はPGF<sub>2</sub>。-IEまたは15-プロビオネートPGE<sub>2</sub>。-IEより低い程度ではあったものの顕著な眼の不快感を誘発した(表III)。しかしながら、フェニル環の水素原子を電子供与性を有するメトキシ基で置換することにより、分子の眼の刺激作用を事実上無くすることができた(表II I)。さらにまた、表IIIより、18-フェニル-19,20-ジノル-PGF<sub>2</sub>。IE、19-フェニル-20-ノル-PGF<sub>2</sub>。-IEならびに17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGE<sub>2</sub>。-IEおよび13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGA<sub>2</sub>。-IEのネコの眼の刺激作用は全く無い 30  
かあるいは極めて小さかった。これは、本発明はPGF<sub>2</sub>。の16-、および17-テトラ-およびトリノル類縁体に対してのみならず、オメガ鎖が変性され環が置換されたPGF<sub>2</sub>。類縁体のある範囲(例えば16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF<sub>2</sub>。-IEから19-フェニル-20-ノル-PGF<sub>2</sub>。-IE)に対しても、そして更に重要なことは、同様に変性されたPGE<sub>2</sub>およびPGA<sub>2</sub>のようなプロスタグランジン同族物質に族する別のものに対しても有効であることを示している(表III)。即ち、オメガ鎖を変性し、鎖内の炭素原子を環構造で置換することにより、結膜と角膜への刺激作用が無くなるという、完全に新しい、予期しなかった有利な性質が天然のプロスタグランジンに導入されるのである。ある程度の刺激作用を示す16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF<sub>2</sub>。-IEの場合は、環構造内の水素原子を例えばメトキシ基で置換することにより、刺激作用を低下ないし消失させることができる。

眼の不快感の消失に加えて、オメガ鎖変性類縁体は、それらの結膜充血誘発性が、ウサギの眼の試験で示されたとおり、かなり低いものである点において、天然のプロスタグランジンよりも有利である性質を示した(表I 50

V)。特に、15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>。-IE、13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>。-IEおよび13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGA<sub>2</sub>-IEはこの点において有利であった。また、18-フェニル-19,20-ジノル-PGF<sub>2</sub>。-IEおよび19-フェニル-20-ノル-PGF<sub>2</sub>。-IEの結膜充血誘発性は殆ど無かった(表IV)。

オメガ鎖変性および環置換プロスタグランジン類縁体の眼圧降下作用を表Vに示した。特に16-フェニル-テトラノルおよび17-フェニル-トリノルプロスタグランジン類縁体が動物の眼のIOPを有意に低下させることが解る(表V)。2つの一連の試験を除いて全ての実験で、カンクイザルを用いた。眼刺激性を全く示さず、結膜/強膜上の充血の程度も低い17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF<sub>2</sub>。-誘導体が霊長類のIOPを有意に低下させたことは特に興味深い。さらに、16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF<sub>2</sub>。-IE、18-フェニル-19,20-ジノル-PGF<sub>2</sub>。-IEおよび19-フェニル-20-ノル-PGF<sub>2</sub>。-IEがともに眼圧を低下させること、即ち、オメガ鎖の変性と鎖の炭素原子の環構造による置換は、眼圧に対する作用の点においては、分子を不活性化させないことも観察されている。

さらに、16-フェニル-17,18,19,20-テトラノル-PGF<sub>2</sub>。-IEの環構造上の水素原子をメトキシ基で置換することにより、眼圧降下作用は殆ど維持したまま眼の刺激作用の大部分を取り除くことができることも観察されている。即ち、オメガ鎖が変性され、環置換されたプロスタグランジン類縁体は動物のIOPを効果的に低下させる。さらにまた、表Vにおいては、16-フェノキシ-17,18,19,10-テトラノル-PGF<sub>2</sub>。-IEが、ネコで観察されたとおり、効果的に眼圧を低下させることも示されている。即ち、オメガ鎖の17炭素をヘテロ原子、この場合は酸素で置換しても、IOPに対する作用の面では分子を不活性化させないのである。

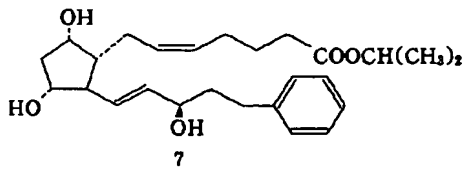
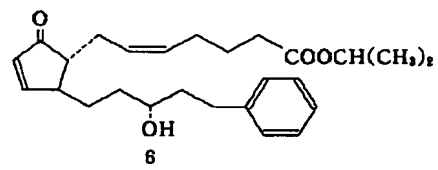
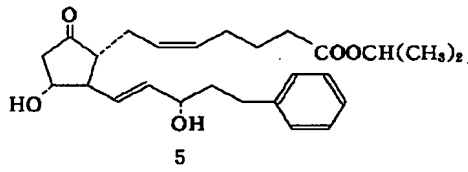
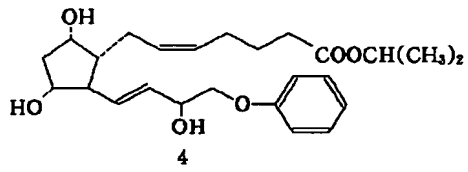
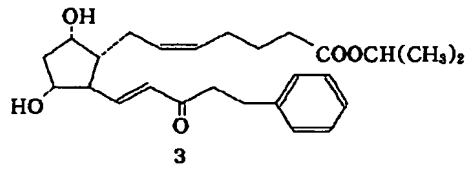
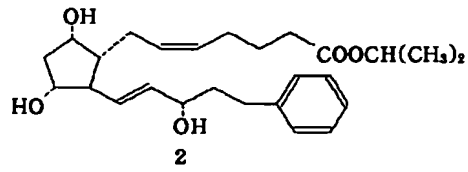
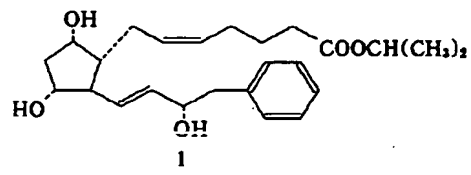
殆どの17-フェニル-18,19,20-トリノル-プロスタグランジン類縁体は、高投与量においても、ネコに対する眼圧降下作用が小さいことも注目値する。表IIIに示された化合物の用量は、例えば表Vの用量より低いことがわかる。表IIIの用量は同じ表内の天然プロスタグランジンの用量とはっきりと比較しなければならない。同様のことが表IVの場合にも言える。用量を増大させる

につれて副作用も増大することは明白である。しかしながら、サルで用いられたプロスタグランジン誘導体の用量はヒトボランティアで使用された用量と相対的に同じであり(表VI)、副作用は事実上無い。

オメガ鎖変性プロスタグランジン類縁体の幾つか、特に、17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>。-IE、15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>。-IE、15-(R)-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>。-IE、13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>。-IEおよび18のフェニル-19,20-ジノル-PGF<sub>2</sub>。-IEの健康人ボランティアの眼圧に対する作用を表VIに示す。全化合物とも眼圧を有意に低下させている。この点においては、化合物の何れも、有意な眼の刺激作用(眼の不快感)を有さず、そして、13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>。-IEおよび15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>。-IEのヒトにおける結膜/強膜充血の誘発性が極めて小さかったことは、特に重要である。即ち、オメガ鎖が変性され、環置換されたプロスタグランジン類縁体の特徴は、これらの化合物が充血や不快感のような顕著な眼への副作用を誘発することなくIOPを低下させるという点である。

以上のように本発明は、眼への副作用が小さく眼圧降下作用が維持されているという独特の性質を示す1群の化合物である。上記したとおり、分子の重要な変形はオメガ鎖の環構造である。さらに、ある分子では環構造および/またはオメガ鎖の置換基を導入しても、なお、ある程度の眼への副作用が認められる場合がある。ヘテロ原子もまた環置換オメガ鎖に導入してよい、現在の時点では、特に17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF<sub>2</sub>。誘導体が緑内障の治療のために非常に期待されている。技術文献により、PGE<sub>2</sub>およびPGA<sub>2</sub>またはそのエステルがサルのIOPを低下させることが知られている(Bito等(1989)を参照)。PGE<sub>2</sub>の臨床試験も行われており、ヒトにおけるIOPの低下作用が認められている(FlachおよびEliaison(1988))。即ち、霊長類のIOPを低下させるPGF<sub>2</sub>。およびそのエステルの類似性は理論的である。オメガ鎖が変性されたその他のプロスタグランジンがオメガ鎖が変性されたPGF<sub>2</sub>。と本質的に同じ性質、即ち、副作用の無いIOPの低下作用を示すと推定することが最も合理的である。





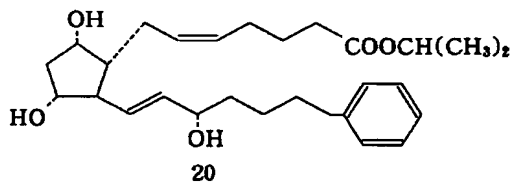
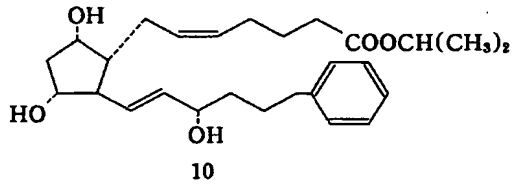
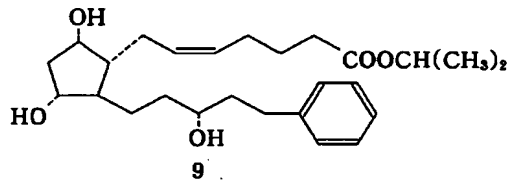
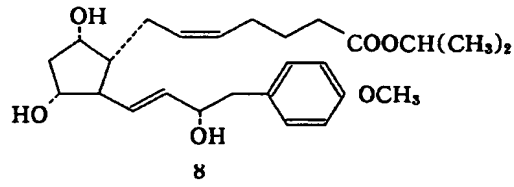
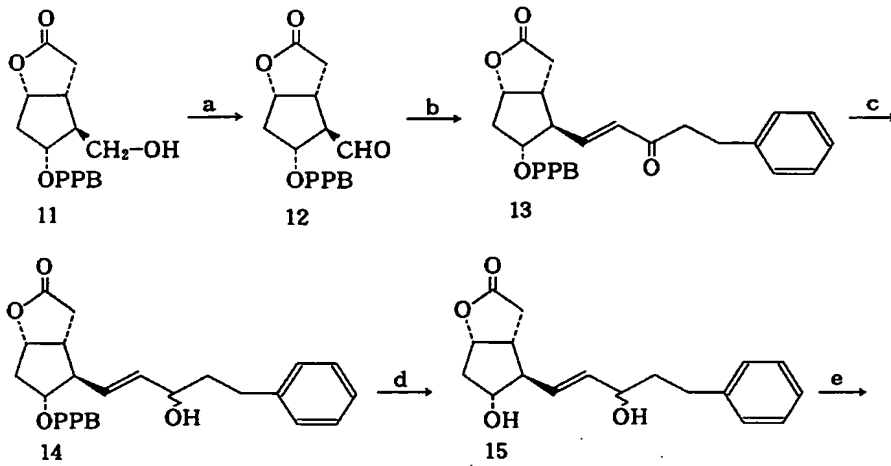
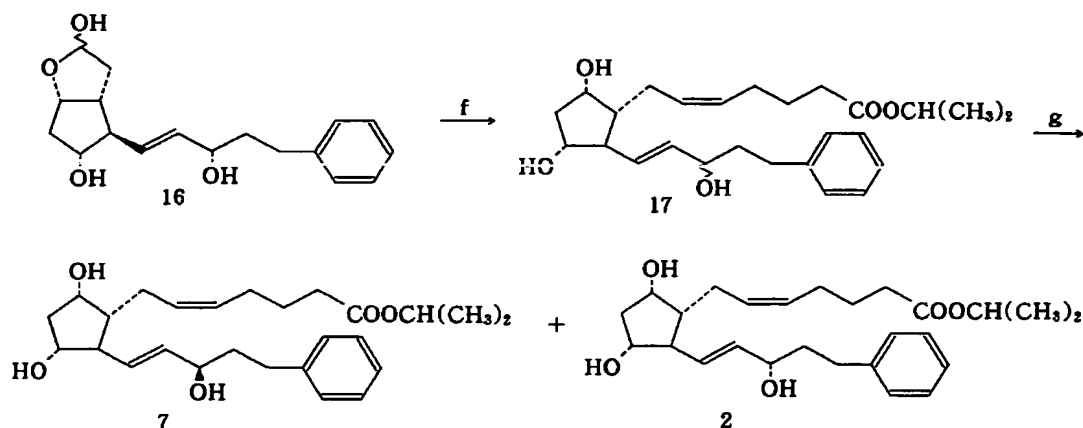


表 II





- 試薬: a) DCC/DMSO/DME  
 b) NaH/ジメチル-2-オキソ-4-フェニルブチルホスホネート/DME  
 c)  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaBH}_4/\text{CH}_3\text{OH}/-78^\circ\text{C}$   
 d)  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{CH}_3\text{OH}$   
 e) Dibal/ $-78^\circ\text{C}$   
 f)  $\text{NaCH}_2\text{SOCH}_3/(4\text{-カルボキシブチル})\text{-トリフェニルホスホニウムブロミド/DMSO}$   
 g) DBU/iprl/アセトン

表 III

ネコの眼にイソプロピルエステルとして適用した天然プロスタグランジン( $\text{PGF}_{2\alpha}$ ,  $\text{PGD}_2$  および  $\text{PGE}_2$ ) およびオメガ鎖変性類縁体の刺激作用。不快感の平均の程度は各被験薬剤局所適用後60分間評価した。括弧内の数値は表 I 参照。

物質	用量 ( $\mu\text{g}$ )	眼の刺激の程度
$\text{PGF}_{2\alpha}$ -イソプロピルエステル (-IE)	1	$3.0 \pm 0.0$
15-プロピオネート- $\text{PGE}_2$ -IE	0.1~1	$3.0 \pm 0.0$
15-プロピオネート- $\text{PGD}_2$ -IE	1	$1.3 \pm 0.2$
17-フェニル-18, 19, 20-トリノル- $\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE (2)	1~5	0
15-デヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノル- $\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE (3)	5	0
15-(R)-17-フェニル-18, 19, 20-トリノル- $\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE (7)	1~5	0
13, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノル- $\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE (9)	1	0
17-フェニル-18, 19, 20-トリノル- $\text{PGF}_2$ -IE (5)	0.3	0
13, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノル- $\text{PGA}_2$ -IE (6)	1	0
16-フェニル-17, 18, 19, 20-テトラノル- $\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE (1)	1	$2.2 \pm 0.3$
16-(4-(メトキシ)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル- $\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE (8)	1	$0.2 \pm 0.1$
18-フェニル-19, 20-ジノル- $\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE (10)	1	$0.7 \pm 0.1$

物質	用量 ( $\mu\text{g}$ )	眼の刺激の程度
19-フェニル-20-ノル- $\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE (20)	1	$0.5 \pm 0.1$
16-フェノキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル- $\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE (4)	5	$0.3 \pm 0.2$

表 IV

30 イソプロピルエステルとして適用した天然プロスタグランジン( $\text{PGF}_{2\alpha}$  および  $\text{PGE}_2$ ) およびオメガ鎖変性類縁体の適用後のウサギの眼における結膜充血度

物質	用量 ( $\mu\text{g}$ )	充血度
$\text{PGF}_{2\alpha}$ -イソプロピルエステル (-IE)	0.1	$2.8 \pm 0.2$
15-プロピオネート- $\text{PGE}_2$ -IE	0.5	$2.7 \pm 0.3$
16-フェニル-17, 18, 19, 20-テトラノル- $\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE (1)	0.5	$1.3 \pm 0.9$
17-フェニル-18, 19, 20-トリノル- $\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE (2)	0.5	$2.0 \pm 0.3$
15-デヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノル- $\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE (3)	0.5	$0.7 \pm 0.3$
15-(R)-17-フェニル-18, 19, 20-トリノル- $\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE (7)	0.5	$2.0 \pm 0.0$
13, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノル- $\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE (9)	0.5	$1.3 \pm 0.3$
17-フェニル-18, 19, 20-トリノル- $\text{PGE}_2$ -IE (5)	0.5	$2.7 \pm 0.2$
13, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノル- $\text{PGA}_2$ -IE (6)	0.5	$0.3 \pm 0.3$

23

24

物質	用量 ( $\mu\text{g}$ )	充血量	物質	用量 ( $\mu\text{g}$ )	充血量
18-フェニル-19,20-ジノル- PGF <sub>2</sub> -IE	0.5	0.3 $\pm$ 0.2	16-フェノキシ-17,18,19,20-テ トラノル-PGF <sub>2</sub> -IE	0.5	2.3 $\pm$ 0.3
19-フェニル-20-ノル-PGF <sub>2</sub> - IE	0.5	0.2 $\pm$ 0.2			

\*

表 V

カニクイザルまたはネコで測定した天然プロスタグランジン(PGF<sub>2</sub>)およびオメガ鎖変性類縁体の眼圧降下作用。特に記載しない限りデータはサルにおいて得られたものである。括弧内の数値は表 I の式参照。

物質	用量( $\mu\text{g}$ )	投与後の時間(時)			
		0( $\text{mmHg}$ )	1-2( $\text{mmHg}$ )	3-4( $\text{mmHg}$ )	6( $\text{mmHg}$ )
PGF <sub>2</sub> -イソプロピルエステル(IE)	1.5	E 11.4 $\pm$ 0.7	8.3 $\pm$ 0.5	8.0 $\pm$ 0.6	9.3 $\pm$ 0.8
			*	*	
		C 11.0 $\pm$ 0.7	10.7 $\pm$ 0.4	10.4 $\pm$ 0.4	10.6 $\pm$ 0.9
16-フェニル-17,18,19,20-テトラ ノル-PGF <sub>2</sub> -IE (1)	3.2	E 12.7 $\pm$ 1.1	11.8 $\pm$ 1.1	9.1 $\pm$ 0.8	8.4 $\pm$ 0.7
				*	*
		C 12.8 $\pm$ 0.5	14.0 $\pm$ 0.2	13.0 $\pm$ 0.8	11.7 $\pm$ 0.8
17-フェニル-18,19,20-トリノル- PGF <sub>2</sub> -IE (2)	3.2	E 12.8 $\pm$ 0.6	11.9 $\pm$ 0.5	8.6 $\pm$ 0.3	9.5 $\pm$ 0.7
				*	
		C 13.4 $\pm$ 0.6	11.7 $\pm$ 0.6	12.4 $\pm$ 0.2	11.9 $\pm$ 0.7
13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19,20-トリノル-PGF <sub>2</sub> -IE (9)	10.4	E 11.1 $\pm$ 0.9	8.3 $\pm$ 0.6	6.9 $\pm$ 0.4	7.7 $\pm$ 0.8
				*	
		C 10.6 $\pm$ 0.7	8.8 $\pm$ 0.9	10.3 $\pm$ 1.1	9.5 $\pm$ 1.0
18-フェニル-19,20-ジノル- PGF <sub>2</sub> -IE (10)	3.1	E 9.7 $\pm$ 0.9	9.6 $\pm$ 1.1	9.6 $\pm$ 0.7	8.8 $\pm$ 0.9
					*
		C 10.1 $\pm$ 1.0	9.4 $\pm$ 1.2	9.8 $\pm$ 1.2	9.4 $\pm$ 0.9
16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラ ノル-PGF <sub>2</sub> -IE (4)	5**	E 20.5 $\pm$ 1.2	25.7 $\pm$ 1.2	19.2 $\pm$ 1.8	15.0 $\pm$ 1.2
					*
		C 20.7 $\pm$ 1.2	22.7 $\pm$ 1.1	19.5 $\pm$ 0.9	19.2 $\pm$ 0.8
16-(4-(メトキシ)-フェニル)-17, 18,19,20-テトラノル-PGF <sub>2</sub> -IE (8)	3.2	E 11.2 $\pm$ 0.9	10.5 $\pm$ 1.3	9.8 $\pm$ 1.4	9.2 $\pm$ 0.9
				*	
		C 10.4 $\pm$ 1.1	10.9 $\pm$ 1.0	11.3 $\pm$ 1.4	9.2 $\pm$ 0.6
19-フェニル-20-ノル-PGF <sub>2</sub> - IE (20)	1**	E 16.9 $\pm$ 1.0	16.6 $\pm$ 0.7	15.8 $\pm$ 0.8	18.1 $\pm$ 1.2
				*	
		C 17.1 $\pm$ 0.4	18.1 $\pm$ 0.6	18.9 $\pm$ 0.6	19.2 $\pm$ 0.8

\*  $p < 0.05$ で統計学的に有意とした。物質は局所適用した。

\*\* ネコの眼のデータ

表 VI

健常人ボランティアにおける種々のオメガ鎖変性・環置換PGF<sub>2</sub>-IE類縁体の眼圧降下作用。物質番号は括弧内。

物質	用量( $\mu\text{g}$ )	n	Eye眼	投与後の時間(時)			
				0( $\text{mmHg}$ )	4( $\text{mmHg}$ )	6( $\text{mmHg}$ )	8( $\text{mmHg}$ )
17-フェニル-18,19,20-トリノル- PGF <sub>2</sub> -イソプロピルエステル(IE) (2)	1	4	実施例	11.9 $\pm$ 1.7	11.0 $\pm$ 0.9	10.1 $\pm$ 0.7	9.8 $\pm$ 0.7
					*	*	*
			対照例	12.7 $\pm$ 1.7	13.9 $\pm$ 0.7	13.5 $\pm$ 1.2	12.5 $\pm$ 0.7
15-(R)-17-フェニル-18,19,20-ト リノル-PGF <sub>2</sub> -IE (7)	10	3	実施例	12.9 $\pm$ 0.9	11.8 $\pm$ 0.6	11.0 $\pm$ 0.3	11.2 $\pm$ 1.3
							*
			対照例	13.2 $\pm$ 1.4	13.7 $\pm$ 0.9	13.8 $\pm$ 1.0	15.1 $\pm$ 1.3

物質	用量( $\mu$ g)	n	Eye眼	投与後の時間(時)			
				0(mmHg)	4(mmHg)	6(mmHg)	8(mmHg)
15-デヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF <sub>2</sub> -IE (3)	10	4	実施例	17.7 $\pm$ 0.6	14.6 $\pm$ 0.2 *	13.6 $\pm$ 0.7 *	--
			対照例	17.5 $\pm$ 0.7	16.4 $\pm$ 0.5	16.3 $\pm$ 1.0	--
13,14-ジヒドロ-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF <sub>2</sub> -IE (9)	1	4	実施例	14.2 $\pm$ 0.5	13.3 $\pm$ 1.1	12.2 $\pm$ 0.4 *	12.5 $\pm$ 0.9
			対照例	13.5 $\pm$ 0.6	14.2 $\pm$ 1.2	15.2 $\pm$ 1.0	15.1 $\pm$ 0.7
18-フェニル-19,20-ジノル-PGF <sub>2</sub> -IE (10)	5	3	実施例	14.4 $\pm$ 1.0	12.2 $\pm$ 1.1	12.4 $\pm$ 1.2	11.9 $\pm$ 0.7 *
			対照例	15.2 $\pm$ 0.1	13.7 $\pm$ 1.2	14.4 $\pm$ 0.2	13.2 $\pm$ 0.5

\*  $p < 0.05$ で統計学的有意差有りとした。

フロントページの続き

(56)参考文献 特開 昭47-9465 (J P, A)  
 特開 昭59-1418 (J P, A)  
 特開 昭61-47459 (J P, A)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**